



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Nanotecnología para la prevención y tratamiento de
enfermedades oculares

Nanotechnology for the prevention and treatment of
eye diseases

Autora: Beatriz Peláez Gómez

Directoras:

Mónica López Fanarraga

Ana Rodríguez Ramos

Santander, Julio 2021

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. NANOTECNOLOGÍA	5
1.1 INTRODUCCIÓN	5
1.2 NANOMEDICINAS POR CATEGORÍA DE MATERIAL Y MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA	6
1.2.1 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS	6
1.2.2 MICELAS POLIMÉRICAS	7
1.2.3 NANOPARTÍCULAS LIPOSOMALES	7
1.2.4 NANOPARTÍCULAS DE PROTEÍNAS	8
1.2.5 NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS	8
1.2.6 NANOPARTÍCULAS CRISTALINAS	8
2. ENFERMEDADES OCULARES Y NANOTECNOLOGÍA	9
2.1 INTRODUCCIÓN	9
2.1.1 ANATOMÍA DEL GLOBO OCULAR	9
2.1.2 IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES OCULARES	11
2.1.3 ENFERMEDADES OCULARES Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS OCULARES	12
2.2 FORMAS DE PRESENTACIÓN DE NANOTECNOLOGÍA UTILIZADA EN ENFERMEDADES OCULARES Y VENTAJAS QUE OFRECEN	14
2.2.1 NANOPARTÍCULAS	15
2.2.2 LIPOSOMAS	16
2.2.2.1 NIOSOMAS	17
2.2.3 DENDRÍMEROS	18
2.2.4 HIDROGEL IN SITU	19
2.2.5 LENTES DE CONTACTO CARGADAS DE NANOPARTÍCULAS	19
2.2.6 NANOIMPLANTES	19
2.2.7 MICELAS POLIMÉRICAS	20
3. CATARATAS	20
3.1. INTRODUCCIÓN	20
3.2 EPIDEMIOLOGÍA	23
3.3 FISIOPATOLOGÍA	24
3.4 TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LAS CATARATAS	26
3.4.1 FACOEMULSIFICACIÓN	26
3.4.2 M-SICS Y SICS MODIFICADO	26
3.4.3 CIRUGÍA ASISTIDA POR LÁSER FEMTOSEGUNDO	27
3.5. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DE CATARATAS	28
4. NANOTECNOLOGÍA EN LAS CATARATAS	29
5. PAPEL DE LA NANOTECNOLOGÍA EN OTRAS ENFERMEDADES OCULARES	31
5.1 OJO SECO	31
5.2 GLAUCOMA	32
5.3 INFLAMACIÓN	32
5.4 INFECCIÓN	32
5.5 DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD (DMAE)	33

5.6 MIOPÍA PATOLÓGICA	33
5.7 RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	34
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXO	39

RESUMEN

En los últimos años la nanotecnología ha surgido como una ciencia que permite el abordaje de enfermedades de una manera novedosa. La nanomedicina se puede describir como la nanotecnología aplicada al área médica y se basa en el desarrollo de nanopartículas para la detección temprana y tratamiento de enfermedades. Engloba también la búsqueda de nuevas técnicas para la aplicación de fármacos, de forma que tengan mayor efecto con una forma de tratamiento más cómoda para el paciente y menos efectos adversos. En este trabajo nos vamos a centrar en el papel de la nanotecnología en las enfermedades oculares, especialmente en las cataratas ya que representan la principal causa de ceguera reversible en el mundo y la segunda causa de discapacidad visual después de los errores de refracción. Aunque se considera un problema de salud global, el único tratamiento que existe actualmente es la cirugía. Ya han sido aprobados varios fármacos oculares por la FDA y muchos de ellos están en ensayos clínicos muy avanzados para tratar enfermedades oculares. Aun así, hay que seguir investigando e invirtiendo para obtener tratamientos más eficaces.

Palabras clave: nanotecnología, nanomedicina, enfermedades oculares, cataratas.

ABSTRACT

In recent years nanotechnology has emerged as a science that allows the approach to diseases in a new way. Nanomedicine can be described as nanotechnology applied to the medical area and is based on the development of nanoparticles for the early detection and treatment of diseases. New techniques are also sought for the application of drugs, so that they have a greater effect with a more comfortable form of treatment for the patient and fewer adverse effects. In this work we are going to focus on the role of nanotechnology in eye diseases, especially cataracts as they represent the leading cause of reversible blindness in the World and the second cause of visual impairment after refractive errors. Although it is considered a global health problem, the only treatment that currently exists is surgery. Several eye drugs have already been approved by the FDA and many of them are in highly advanced clinical trials to treat eye diseases. Even so, researching and investing is still needed to obtain more effective treatments.

Keywords: nanotechnology, nanomedicine, eye diseases, cataracts.

1. NANOTECNOLOGÍA

1.1 INTRODUCCIÓN

La nanotecnología se define como el diseño, caracterización, producción y aplicaciones intencionales de materiales, estructuras, dispositivos y sistemas controlando su tamaño y forma en el rango de la nanoescala (1 a 100nm) (Figura 1).⁽¹⁾

Existen muchas enfermedades que tienen como causa alteraciones en procesos biológicos a nivel molecular, por ejemplo, a nivel de genes que mutan, a nivel de proteínas que pierden su forma nativa o infecciones por virus o bacterias. Estas moléculas y agentes patógenos tienen un tamaño nanométrico o están situados en compartimentos recubiertos por barreras con poros nanométricos. Por esta razón la nanotecnología es potencialmente útil para aplicaciones médicas.

La nanomedicina combina la nanotecnología con las ciencias farmacéuticas y biomédicas. El objetivo es desarrollar terapias o agentes de imagen con mejor eficacia, menor toxicidad y por lo tanto mayor seguridad. Estos fármacos y agentes de imagen a nanoescala se utilizarían para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades a nivel molecular.

Los nanomateriales tienen una serie de propiedades que los hace muy interesantes en las aplicaciones médicas. Su superficie puede recubrirse con polímeros o moléculas de biorreconocimiento de tal forma que se mejora su selectividad y biocompatibilidad con las moléculas biológicas. Su tamaño y estructura final depende de los aditivos que les proporcionen, las concentraciones de los reactivos, las temperaturas de reacción y las condiciones de disolvente utilizadas durante su síntesis.^(1 y 2) Tienen una alta relación de área de superficie a volumen, una ventaja que hace que los nanomateriales utilizados como portadores puedan recubrir su superficie con muchas moléculas. Esta característica hace que estos materiales muestren propiedades bioquímicas, magnéticas, ópticas y electrónicas que difieren de los mismos materiales a tamaño macroscópico.

Dentro de las aplicaciones de los nanomateriales en humanos, tanto los que se encuentran en ensayos clínicos como los que están aprobados por la FDA (del inglés, Administración de Alimentos y Medicamentos), se diferencian nanomateriales para detección y tratamiento de tumores, para transporte de fármacos (principalmente antineoplásicos) o agentes de contraste sensibles para la obtención de imágenes tumorales.

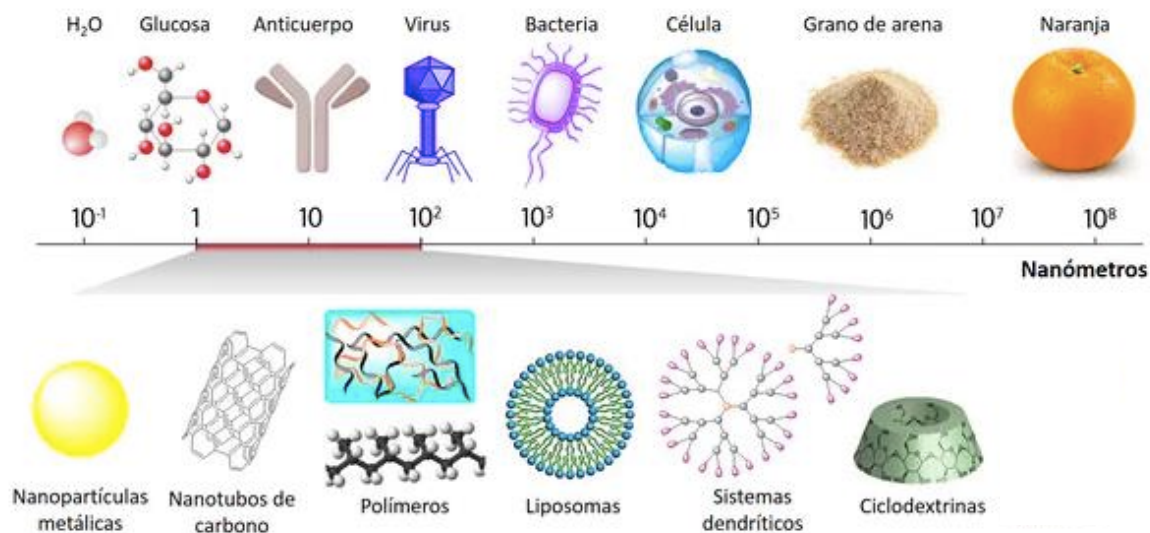


Figura 1. Comparación de tamaños de nanomateriales. Modificado de Koo, H. B., & Seo, J. Antimicrobial peptides under clinical investigation .⁽³⁾

También pueden aplicarse en la detección de moléculas de interés en muestras biológicas. Ejemplos de esta aplicación son la prueba de embarazo, para detectar la hCG (gonadotropina coriónica humana); para el VIH, la malaria o marcadores cardíacos. Se pueden utilizar también para detectar mutaciones genéticas. Se están evaluando en ensayos clínicos como agentes para inhibir la propagación de enfermedades de transmisión sexual.^(1 y 2)

1.2 NANOMEDICINAS POR CATEGORÍA DE MATERIAL Y MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA

Las nanopartículas utilizadas para la administración de las diferentes terapias pueden clasificarse en base al material del que están constituidas. Muchas de estas terapias han sido aprobadas por la FDA y se utilizan de rutina para el tratamiento de diversas enfermedades. (Figura 2)

1.2.1 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Están formadas por polímeros, desde cadenas de un solo polímero hasta grandes agregados, utilizados como agente terapéutico directamente, como modificadores de fármacos o como método de diagnóstico. Se consideran las nanopartículas más básicas y son las más fácilmente sintetizables, así como las más aplicables en el campo de la nanomedicina. Los polímeros aumentan la ventana terapéutica y de diagnóstico. Pueden ser sintéticos, pseudo-sintéticos y los que tienen una síntesis orgánica.

Se clasifican en dos categorías:

- 1) Conjugados polímero-fármaco: aumentan la biodisponibilidad y la vida media del fármaco.
- 2) Arquitecturas poliméricas degradables: se utilizan para utilizar fármacos de liberación controlada.

Existen cuatro medicamentos poliméricos aprobados por la FDA: el Copaxone®, para el tratamiento de la esclerosis múltiple; Neulasta®, para disminuir la neutropenia producida por la quimioterapia; Plegriby®, para la esclerosis múltiple (se administra cada 2-4 semanas en vez de diariamente) y Adinovate®, para la prevención de hemorragias y el tratamiento de hemorragias agudas.⁽⁴⁾

1.2.2 MICELAS POLIMÉRICAS

Las micelas poliméricas consisten en anfifilos poliméricos autoensamblados diseñados para administración de fármacos hidrófobos.⁽²⁾ Están formadas por un núcleo interno hidrófobo, que sirve para introducir fármacos poco solubles en agua, y una superficie exterior polar que se puede disolver en agua. Solo hay un medicamento aprobado por la FDA, ESTRASORBTM®, para tratar los síntomas vasomotores moderados y severos propios de la menopausia; aunque hay múltiples formulaciones en ensayos clínicos, incluidos en ensayos clínicos en etapa tardía.⁽⁴⁾

1.2.3 NANOPARTÍCULAS LIPOSOMALES

Se trata de nanopartículas constituidas por una bicapa de fosfolípidos que rodean un núcleo acuoso. Este tipo de nanopartículas permiten la administración de compuestos hidrofóbicos e hidrofílicos de distintos tamaños, desde pequeñas bases a macromoléculas. Las nuevas nanopartículas liposomales permiten la administración de varios compuestos a la vez.

La estructura de bicapa lipídica es reconocida y eliminada por el sistema inmune humano, por lo que se añade a esta bicapa un polímero hidrófilo, el PEG (polietilenglicol), que disminuye esta aclaración por parte del sistema inmunitario. Existen varias nanopartículas liposomales aprobadas por la FDA, algunas de ellas son: DOXI®, se utiliza en el sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, mieloma múltiple y cáncer de mama metastásico; AMBISOME®, para tratar infecciones fúngicas; VISUDYNE®, como tratamiento para la degeneración macular húmeda u ONIVYDE®, para el tratamiento de segunda línea en el cáncer de páncreas metastásico. Los sistemas liposomales más complejos aún se encuentran en ensayos clínicos.⁽⁴⁾

Existen vacunas que contienen el ARNm (ARN mensajero) en liposomas y se pueden inyectar en el ser humano por inyección intramuscular. De esta manera el ARN es fácilmente endocitado por la célula haciendo más eficiente la producción de proteínas desde la célula diana. Un ejemplo muy actual sería la vacuna de ARNm contra el virus COVID-19, tanto Pfizer-BioNTech como Moderna utilizan este tipo de vacuna.⁽⁵⁾

1.2.4 NANOPARTÍCULAS DE PROTEÍNAS

Existen varias clases de nanopartículas proteicas: desde fármacos conjugados a portadores de proteínas endógenas o proteínas modificadas en las que la terapia activa es la propia proteína, y plataformas complejas combinadas que dependen de motivos proteicos para la administración terapéutica dirigida.⁽⁴⁾ Las nanopartículas de proteínas tienen la propiedad de circular en el suero, de tal forma que durante la circulación sanguínea van a transportar y disolver compuestos farmacológicos.

Dentro de esta categoría podemos encontrar dos fármacos aprobados por la FDA: ABRAXANE®, como antitumoral (paclitaxel unido a albúmina, permite la administración de paclitaxel sin necesidad de Cremophor, reduciendo la toxicidad); ONTAK®, se utiliza junto a la quimioterapia tradicional para el tratamiento de linfomas periféricos de células T no Hodgkin.⁽⁴⁾

1.2.5 NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS

Pueden ser materiales metálicos o materiales de óxido metálico. Se utilizan tanto para aplicaciones terapéuticas como de imagen. Es importante mencionar, que están en ensayos clínicos y aún no han sido aprobados por la FDA.

Existen formulaciones compuestas por óxido de hierro con nanopartículas superparamagnéticas (para tratamiento de glioblastomas), nanopartículas de oro (para tratamientos tumorales), nanopartículas de óxido de hafnio (para aumentar la eficacia de la radioterapia) y nanopartículas de sílice (puntos de Cornell, para aplicaciones de imágenes de fluorescencia), además de combinaciones de todas ellas.

Entre las primeras destacan: VENOFER®, FERRILECIT®, INFED®, DEXFERRUM® Y FERAHEME®. Cada uno de estos medicamentos está formado por un núcleo de óxido de hierro y recubiertos por polímeros hidrófilos. Se administran de forma intravenosa, suministrando grandes dosis de hierro de forma rápida sin aumentar el hierro libre sanguíneo y sin provocar, por lo tanto, toxicidad. Son utilizados para tratar la anemia relacionada con la enfermedad renal crónica.⁽⁴⁾

1.2.6 NANOPARTÍCULAS CRISTALINAS

Se trata de nanopartículas constituidas al 100% por un compuesto farmacológico. Para su producción se utiliza tecnología de molienda, que consiste en reducir el tamaño de los materiales hasta hacer polvo de ellos. Tienen una mayor velocidad de disolución y al ser tan pequeñas mejora su difusión a través de las membranas biológicas, aumentando la cantidad de fármaco en el sitio diana. Las nanopartículas cristalinas se utilizan tanto para fármacos orgánicos como para agentes inorgánicos.

HIDROXIAPATITA Y FOSFATO DE CALCIO. Son las únicas nanopartículas cristalinas inorgánicas aprobadas por la FDA. Se utilizan como injertos óseos.

ROPAMUNE®, TRICOR®, y EMEND® para evitar el rechazo en trasplantes de riñón y como agentes antihiperlipémico y antiemético respectivamente.⁽⁴⁾

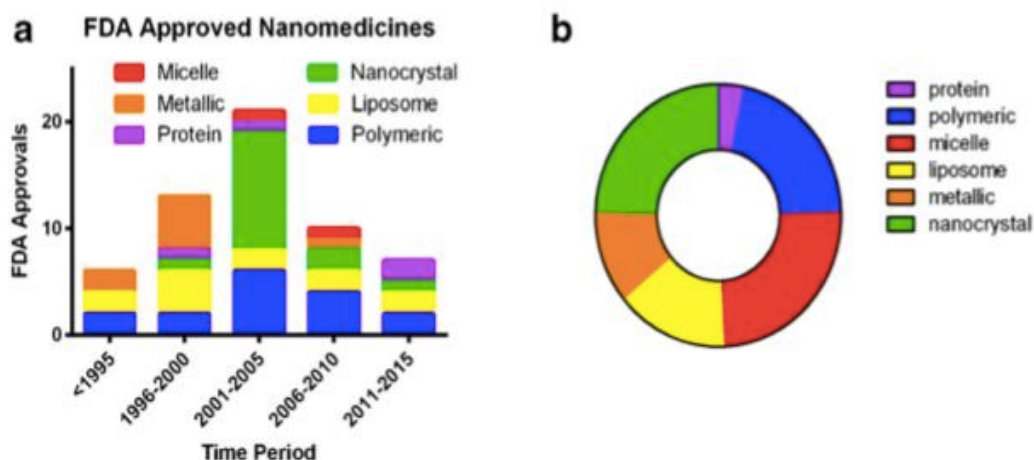


Figura 2. (a) Nanomedicinas aprobadas por la FDA estratificadas por categoría y año de aprobación; (b) Nanomedicinas aprobadas por la FDA estratificadas por categoría en general. Extraído de Bobo D, Robinson KJ, et al. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date.⁽⁴⁾

De las nanopartículas anteriormente descritas y dado que en este trabajo voy a centrarme en las enfermedades oculares, en el punto 2.2 voy a centrarme en las más utilizadas en este campo de la medicina y en las ventajas que presentan.

2. ENFERMEDADES OCULARES Y NANOTECNOLOGÍA

2.1 INTRODUCCIÓN

2.1.1 ANATOMÍA DEL GLOBO OCULAR

El órgano principal encargado de la visión es el globo ocular. A través del ojo, en concreto de la pupila, penetra la luz, esta atraviesa diferentes estructuras oculares desde la pupila hasta la retina donde las células fotorreceptoras transforman la energía lumínica en impulsos eléctricos que llegan a la corteza cerebral (corteza occipital) a través del nervio óptico y las cintillas ópticas. Es en la corteza cerebral donde obtenemos imágenes de lo que nos rodea, dándonos datos como la forma, tamaño, color, distancia y detalles.

El ojo es una esfera de unos 25 mm de diámetro y un peso de aproximadamente 8 gramos. Se encuentra en la fosa orbitaria y está rodeado de estructuras como los párpados, que lo protegen, la glándula lagrimal, que lo mantiene lubricado y los músculos oculares, que permiten su movilidad.

Está formado por tres capas de tejido:

- La capa más externa está formada por la esclerótica, que se encarga de dar resistencia y forma al ojo, de color blanco. En su parte anterior se encuentra la córnea, que es transparente, permitiendo así el paso de la luz. Ambas estructuras están recubiertas por la conjuntiva.
- La capa media la forman la coroides en su parte posterior, muy vascularizada, y el tejido conjuntivo del cuerpo ciliar y el iris, en su parte anterior.
- La capa más interna del ojo es la retina, donde se encuentran los conos y bastones, células fotorreceptoras recubiertas por una capa fina de células que contienen melanina. En la retina se puede distinguir la mácula, que es la zona más importante, donde se consigue la mayor agudeza visual. En el centro de la mácula está la fovea que es una zona que carece de bastones, solamente tiene conos, donde enfocan los rayos de luz y de la que depende la capacidad visual. En el centro posterior se encuentra la papila óptica, de donde sale el nervio óptico, también denominado punto ciego. ⁽⁶⁻⁹⁾ (Figura 3)

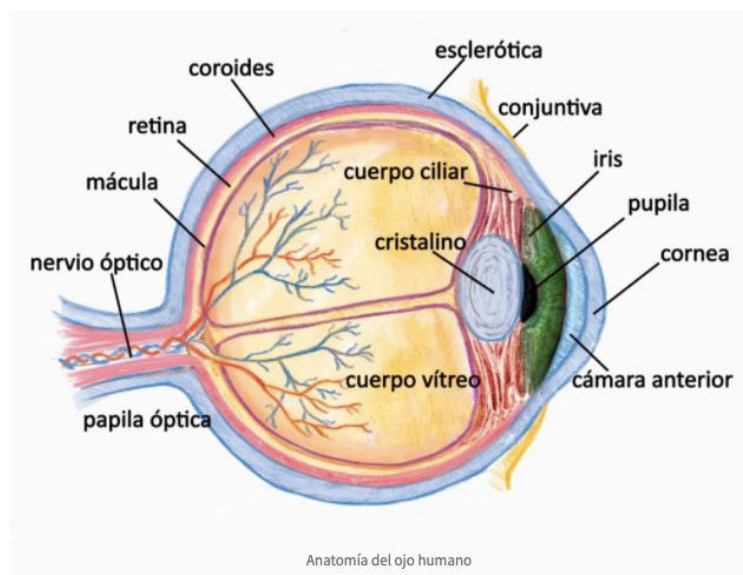


Figura 3. Anatomía del globo ocular. Extraído de Sergio Rojas Juárez, Adriana Saucedo Castillo. Oftalmología.⁽⁶⁾

El globo ocular está dividido en tres cámaras:

- La cámara anterior está delimitada por la córnea y el iris y está rellena de un gel denominado humor acuoso, del que depende la presión intraocular y la nutrición e hidratación del cristalino.
- La cámara posterior está comprendida entre el iris y el cristalino y también está rellena de humor acuoso. Estas dos cámaras están comunicadas por la pupila.
- La cámara vítrea está delimitada entre el cristalino y la retina y está ocupada por el humor vítreo, un gel transparente y avascular. (Figura 3)

El cristalino es una lente que divide la cámara posterior de la cámara vítrea y que junto con la córnea son las estructuras encargadas de la refracción. A diferencia de la córnea, que es una estructura rígida, el cristalino es capaz de aumentar o disminuir su curvatura, aumentando o disminuyendo de esta forma la capacidad de refracción y por lo tanto el enfoque de los objetos para adaptarse a las distintas distancias. Con el envejecimiento, el cristalino se vuelve más rígido, dando lugar a la presbicia. Independientemente de la edad puede también perder transparencia dando lugar a las denominadas cataratas, patología en la que nos centraremos en este trabajo. ⁽⁶⁻⁹⁾

2.1.2 IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES OCULARES

La discapacidad visual y la ceguera son un problema de salud pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que para el año 2050 el número de personas con ceguera será de 115 millones y el de personas con discapacidad visual moderada/severa será de 588 millones (en el año 2015 estas cifras eran de 39 y 217 millones respectivamente). ⁽¹⁰⁾ Los avances en la medicina han conseguido reducir la prevalencia de ceguera y discapacidad visual, pero debido al incremento de la población y la mayor esperanza de vida, los casos siguen en aumento.

Aproximadamente el 80% de las personas afectadas por estas enfermedades tienen más de 50 años; además alrededor del 90% de las personas con discapacidad visual viven en zonas socioeconómicas bajas o en países en vías de desarrollo. Las principales causas de ceguera reversible son el error de corrección, lo cual se corrige con el uso de lentes, y la catarata, considerada la primera causa de ceguera reversible, que se trata con cirugía.

En 2013, los estados miembros de la OMS adoptaron la estrategia “Salud ocular universal: Plan de acción mundial 2014-2019”, el objetivo de este proyecto era disminuir en un 25% la prevalencia tanto de la discapacidad visual como de la ceguera reversible. Para conseguir este objetivo se debería garantizar el acceso a servicios de atención oftalmológica adecuados a toda la población, cosa que aún no se ha conseguido en los países en vías de desarrollo. ⁽¹⁰⁾

2.1.3 ENFERMEDADES OCULARES Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS OCULARES

Dentro de las enfermedades oculares encontramos un gran abanico que va desde algunos problemas menores o efímeros hasta enfermedades que pueden causar una ceguera irreversible. Podemos establecer una clasificación entre las enfermedades del segmento anterior del ojo y el segmento posterior.

- El segmento anterior del ojo está formado por: la conjuntiva, esclerótica, córnea, iris, pupila, cuerpo ciliar, cristalino y el humor acuoso. Encontramos enfermedades frecuentes como ametropías, estrabismo, ambliopías, ojo seco, conjuntivitis, úlceras corneales, queratitis y glaucoma. Estas enfermedades son fáciles de tratar mediante colirios o fármacos de administración tópica.
- Dentro del segmento posterior encontramos la coroides, retina, mácula, fovea y el humor vítreo. Encontramos tres enfermedades muy frecuentes: uveítis, desprendimiento de retina y la degeneración macular asociada a la edad. Estas enfermedades son más complicadas de tratar debido a las barreras que contiene el globo ocular, se suele utilizar la inyección intravítrea o subconjuntival. (1, 11, 12, 13 y 14)

La administración de fármacos oculares tiene múltiples barreras que impiden su absorción y biodisponibilidad. Normalmente los fármacos se administran en forma de colirios, es decir, por vía tópica pero los resultados no son muy buenos debido a las barreras oculares que impiden la absorción de éstos.

Las barreras oculares son una serie de estructuras encargadas de proteger al ojo de materiales o agentes nocivos. Dentro de estas barreras se encuentran el parpadeo reflejo, que se produce al administrar un fármaco por colirio; el lagrimeo; el recambio de lágrimas y el drenaje. El epitelio de la córnea tiene una firme adherencia celular que actúa también de barrera a la hora de permitir el paso al interior del globo ocular de los fármacos administrados por colirios.

Intraocularmente tenemos dos barreras: barrera hemato-acuosa y hemato-retiniana. (Figura 4)

- La barrera hemato-acuosa se compone por el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, que a su vez se compone del epitelio del iris, el endotelio de unión estrecha que recubre el iris y el endotelio del canal de Schlemm.
- La hemato-retiniana se compone a su vez de una barrera interna, compuesta por el endotelio de unión estrecha que recubre la retina, y una barrera externa, compuesta por el epitelio pigmentario retiniano. (1, 11, 12, 13, 14 y 15)

Los colirios utilizados actualmente presentan dos limitaciones debidas a las barreras oculares: (1) De la dosis administrada solo un 5% es absorbida a través de la córnea y se

introduce en el interior del globo ocular. (2) El tiempo de contacto entre el colirio y la superficie del ojo es aproximadamente de 2-3 minutos. Esto hace que haya que administrar los colirios de forma repetida, lo cual aumenta la incomodidad del paciente para tratar las enfermedades oculares y la correcta administración, así como los efectos secundarios que se pueden producir. La administración de grandes cantidades de colirios puede pasar a la circulación sistémica por los vasos oculares o nasales y producir efectos tóxicos.

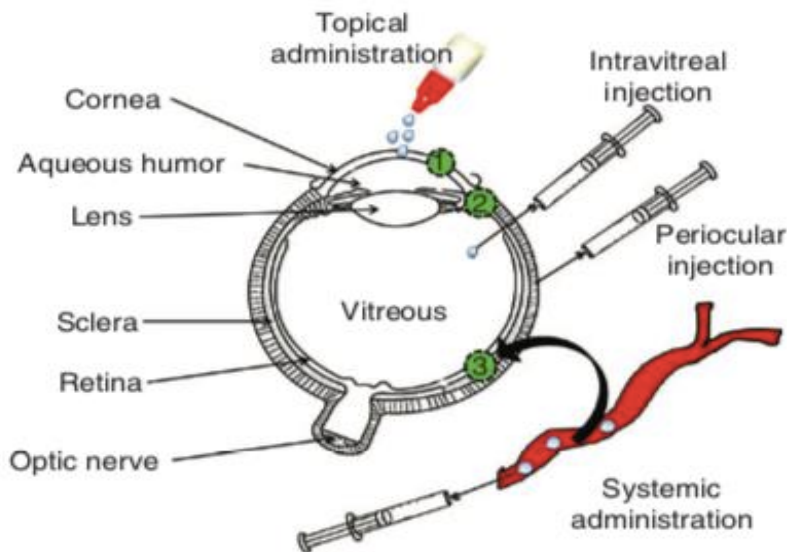


Figura 4. Ilustración esquemática de las rutas de administración de fármacos oculares. (1) barrera córnea, (2) barrera hemato-acuosa, y (3) barrera hemato-retiniana. Extraído de Bisht R, Mandal A, et al. Nanocarrier mediated retinal drug delivery: overcoming ocular barriers to treat posterior eye diseases⁽¹⁾

Una alternativa para evitar las barreras es la administración de los fármacos oculares por medio de inyecciones intravítreas, llegando directamente a tejidos intraoculares y pudiendo tratar enfermedades oculares posteriores. La distribución de estos fármacos es heterogénea, ya que el vítreo tiene una consistencia similar a un gel. La distribución del fármaco depende de su peso molecular y del estado fisiopatológico del vítreo. Los medicamentos con semividas cortas necesitarían inyecciones repetidas. Esto aumenta el riesgo de desprendimiento de retina, iritis, uveítis, cataratas, endoftalmitis y hemorragia intraocular.

También pueden administrarse fármacos oculares por vía sistémica, por inyección intravenosa o vía oral. Se administran y llegan al globo ocular por el plexo coroideo vascular a la coroides. La barrera hemato-retiniana externa, compuesta por el epitelio pigmentado

retiniano, obstaculiza el paso de los fármacos a la retina y al cuerpo vítreo. Solo un 1-2% de los fármacos administrados de forma sistémica llegan al interior del globo ocular.

Otra vía de administración es la inyección periocular del fármaco. La administración incluye inyección retrobulbar, peribulbar y subconjuntival. No tiene que pasar las barreras sistémicas y pueden llegar a la parte posterior del ojo. Tiene otras barreras que sobrepasar, lo que la hace ineficaz para prolongar el tiempo de retención del fármaco en el interior del ojo. ^(1, 11, 12, 13 y 14) (Figura 4)

La nanotecnología trata de evitar estos problemas utilizando nanotransportadores de fármaco que disminuyan la frecuencia de administración y aumenten la absorción de este. Se han diseñado varios nanosistemas capaces de llegar al segmento anterior y posterior del ojo. De esta manera disminuyen la dosis requerida y los posibles efectos secundarios.

2.2 FORMAS DE PRESENTACIÓN DE NANOTECNOLOGÍA UTILIZADA EN ENFERMEDADES OCULARES Y VENTAJAS QUE OFRECEN

La administración de fármacos oculares por nanotecnología incluye nanopartículas, liposomas, dendrímeros, niosomas, micelas, hidrogeles *in situ* y ciclodextrinas. También podemos encontrar implantes o lentes de contacto que contienen nanopartículas. ^(1, 11, 12, 13 y 14) (Figura 5)

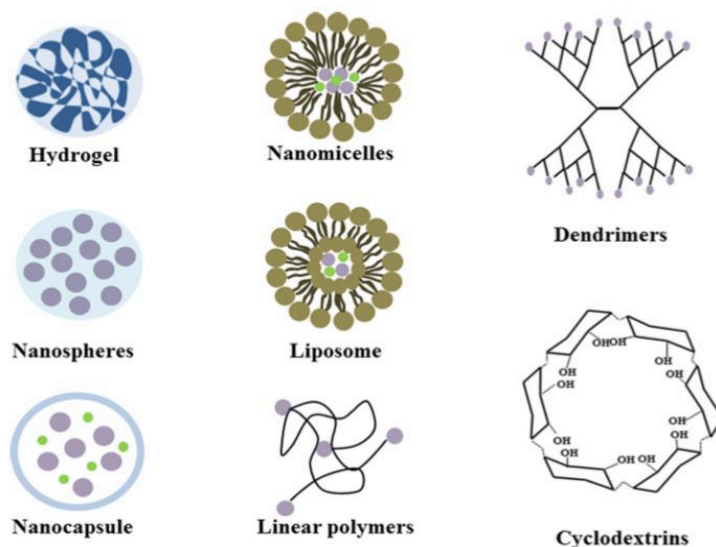


Figura 5. Materiales en nanomedicina para la administración de fármacos oculares. Extraído de Meza-Rios A, Navarro-Partida J. Therapies Based on Nanoparticles for Eye Drug Delivery ⁽¹⁵⁾

2.2.1 NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas se pueden definir como esferas coloidales sólidas con diámetros de 10 a 1000 nm.⁽¹¹⁾ (Figura 6). Para su producción se utilizan una gran cantidad de polímeros, que pueden ser de origen natural o sintéticos, y muchos otros componentes citados anteriormente, como oro, hierro, óxido de hafnio, sílice, entre otras. En el tratamiento ocular se podrían aplicar como colirios o como inyecciones intraoculares.

- **VENTAJAS DE LAS NANOPARTÍCULAS:**

Las nanopartículas se pueden administrar vía tópica o mediante inyección intravítrea. En comparación con los fármacos convencionales penetran mejor a través de las barreras oculares y aumentan el tiempo de unión con la membrana corneal, lo que permite que descarguen mayores concentraciones de fármaco en la córnea. Presentan potencial para administración dirigida y permiten la liberación controlada de fármacos.

Las nanopartículas de quitosano penetran mejor en las células epiteliales conjuntivales que en las corneales. Penetran por estas barreras a través de la vía paracelular y transcelular. Permiten una liberación sostenida de fármaco de hasta 6 horas. Las nanopartículas producidas con una superficie de carga positiva muestran mejor retención y permeabilidad en la córnea. Dentro de las nanopartículas cargadas positivamente, un estudio mostró que las que se añadían el copolímero PLGA-b-PEG (PLGA: poli-láctico-co-ácido glicólico; PEG: polietilenglicol), tenían una administración sostenida de fármaco (hasta 8 horas) y mostraban una baja toxicidad.

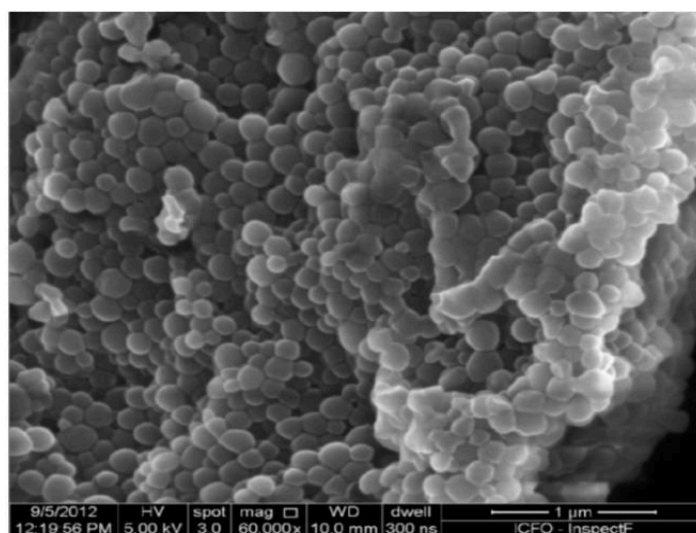


Figura 6. Análisis de microscopía óptica de barrido de nanopartículas de PLGA-PEG-POD (PLGA: poli-láctico-co-ácido glicólico; PEG: polietilenglicol; POD: péptido para administración ocular). Extraído de Vasconcelos A, Vega E, et al. Conjugation of cell-penetrating peptides with poly(lactic-co-glycolic acid)-polyethylene glycol nanoparticles improves ocular drug delivery⁽¹⁶⁾

En cuanto a su administración intraocular de fármacos, las nanopartículas protegen el fármaco de la degradación enzimática. Permiten la liberación sostenida de fármaco en el lugar de acción donde se encuentra la enfermedad ocular. Se demostró la presencia de nanopartículas 4 meses después de una inyección. La administración por vía subconjuntival puede retener el fármaco de la nanopartícula hasta 2 meses. ^(1, 11, 12, 13 y 14)

2.2.2 LIPOSOMAS

Los liposomas son vesículas de bicapas fosfolipídicas que contienen en su interior uno o más compartimentos acuosos. (Figura 7) El fármaco que van a transportar puede encontrarse en el compartimento acuoso o en la bicapa lipídica, dependiendo de su solubilidad. Según su tamaño y el número de bicapas los liposomas se clasifican en vesículas pequeñas unilamelares (SUV), vesículas grandes unilaminares (LUV) y vesículas multilaminares (MLV). Son biodegradables y muy poco tóxicos. ^(1, 11, 12, 13 y 14)

- **VENTAJAS DE LOS LIPOSOMAS:**

La bicapa fosfolipídica de estas nanopartículas es compatible con la membrana ocular, por ello se pueden adsorber en la superficie celular, donde liberan su contenido en la proximidad de la membrana celular. El resultado es una gran concentración de fármaco en la proximidad de la superficie lo que promueve la captación celular por difusión pasiva. Una vez que se ha captado por la célula el liposoma es transportado por los endosomas hasta los lisosomas donde las enzimas degradan los lípidos y se libera el fármaco en el citoplasma.

Otro mecanismo de administración de fármacos por los liposomas es la fusión de la bicapa lipídica con la membrana celular lipóidea produciendo la liberación directa del fármaco del liposoma al citoplasma celular. La similitud de los lípidos de la membrana del liposoma con los lípidos de la membrana celular permite que se produzca un intercambio de lípidos entre ambas membranas, lo que provoca una desestabilización de la membrana liposomal con la liberación del fármaco.

Los liposomas catiónicos permanecen más tiempo en contacto con la superficie de la córnea. Al estar cargados positivamente, interactúan con el ADN que tiene carga negativa, de manera que se utilizan para administrar genes a los ojos en enfermedades como el glaucoma, retinitis por citomegalovirus, etc. Los liposomas multilaminares tienen más tiempo de contacto que los unilaminares. Mejoran la permeabilidad de fármacos hidrófilos, lipófilos y anfifílicos a través de la córnea. Los liposomas de nueva generación están recubiertos por PEG (polietilenglicol), esto los protege de ser reconocidos por el sistema autoinmune y ser fagocitados.

En cuanto a su aplicación intraocular tienen tres grandes ventajas respecto a los fármacos convencionales. Producen una liberación prolongada de fármaco disminuyendo el número de inyecciones necesarias para tratar la enfermedad ocular y lo protegen de la degradación enzimática. ^(1, 11, 12, 13 y 14)

2.2.2.1 NIOSOMAS

Son un tipo de liposomas compuestos por tensoactivos no iónicos con estructura de bicapas cerradas. Al igual que los liposomas tienen un núcleo central que puede encapsular fármacos o compuestos que pueden ser hidrófilos, hidrófobos o anfifílicos. También se dividen según su tamaño y número de bicapas lipídicas en SUV, LUV y MLV. (Figura 9). Pueden ser catiónicos o aniónicos. Se administran por vía tópica en forma de gotas de colirio, pero se pierde un 80% de fármaco por el conducto nasolagrimal pudiendo dar lugar a efectos secundarios como asma o afectaciones cardíacas.

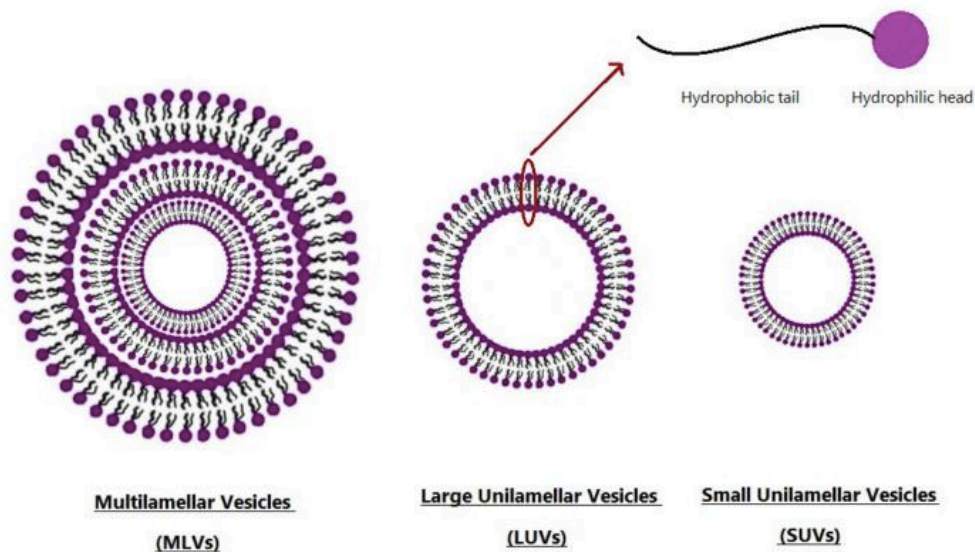


Figura 9. Niosomas y tamaños de vesículas niosomales. 1. Vesículas multilaminares (MLV). 2. Vesículas grandes unilaminares (LUV). 3. vesículas pequeñas unilamelares (SUV). Modificado de Durak S, Rad ME, et al. Niosomal Drug Delivery Systems for Ocular Disease-Recent Advances and Future Prospects.⁽¹⁴⁾

- **VENTAJAS DE LOS NIOSOMAS:**

Los niosomas se unen a maleato de timolol para aumentar la retención y penetración del fármaco por la córnea y tienen muy pocos efectos secundarios. Producen una liberación controlada de fármaco. Los niosomas cargados con maleato de timolol no producen irritación en el globo ocular. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾

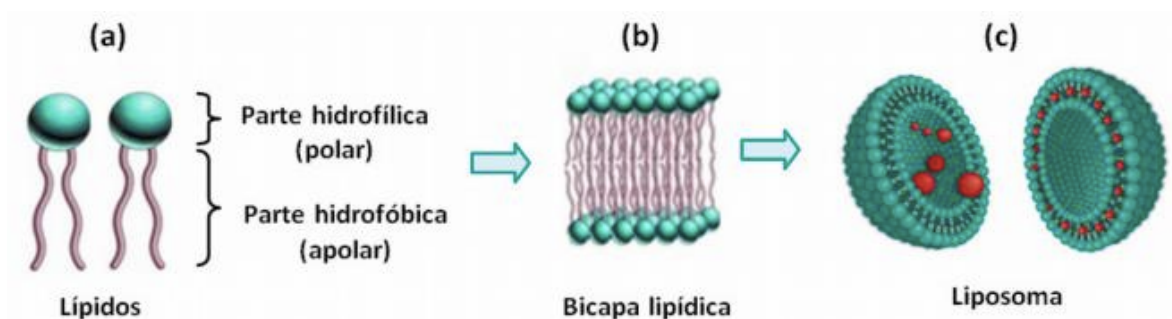


Figura 7. Molécula anfifílica (a), Formación de la bicapa (b), Liposoma (c). Extraída de Villa-García, M., San Martín-Martínez, et al. Liposomas como Nanotransportadores de Antioxidantes y Estudio de Tasa de Liberación.⁽¹⁷⁾

2.2.3 DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son macromoléculas monodispersas altamente ramificadas en 3D, que se obtienen mediante una secuencia iterativa de pasos de reacción que producen una estructura de ramificación única y precisa (Figura 8). Según el peso molecular y el número de “generaciones”, se obtienen estructuras globulares de 1 a 100 nm en las que el fármaco puede incorporarse y liberarse de forma prolongada.⁽²⁾ Según estudios, los dendrímeros permiten incorporar fármacos que van a estar más tiempo en contacto con la mucosa ocular, una mejor disponibilidad y una menor toxicidad. La investigación de los dendrímeros es bastante nueva y las aplicaciones oculares se están empezando a desarrollar muy recientemente. Lo que se ha descrito es que son más pequeños que los liposomas y su estructura está mejor definida.

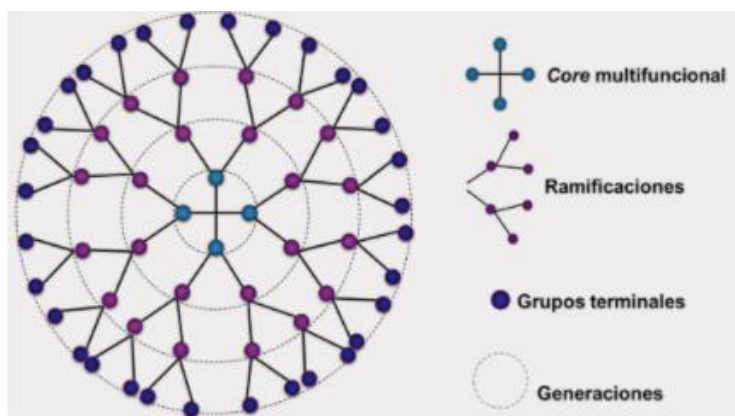


Figura 8. Estructura de los dendrímeros. Extraído de Igartúa D. Dendrímeros como nanotransportadores de drogas y como drogas per se.⁽¹⁸⁾

- **VENTAJAS DE LOS DENDRÍMEROS**

Los dendrímeros, debido a su pequeño tamaño tienen una buena aplicación como transportadores de fármacos a través de gotas de colirio. Tienen una buena absorción por parte del epitelio corneal. Pueden ser catiónicos o aniónicos mediante la unión a ellos de formulaciones con energía positiva o negativa. Los dendrímeros aniónicos han demostrado que pueden administrar concentraciones más elevadas de fármaco en la córnea y esclerótica que los dendrímeros catiónicos, aumentando la biodisponibilidad de los fármacos mediante gotas de colirio. Su administración en forma de colirios no aumenta la presión intraocular, de forma que se pueden utilizar de forma segura.^(11, 12, 13 y 18)

2.2.4 HIDROGEL IN SITU

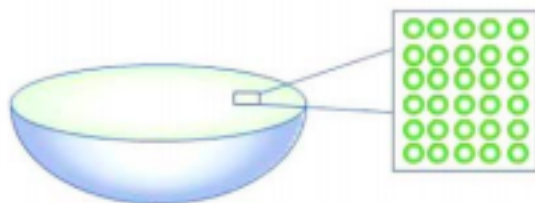
Se trata de un gel que se aplica directamente sobre la superficie ocular que está cargado de medicamentos o nanopartículas. Estas son liberadas de manera sostenible con el parpadeo. El hidrogel mejora la penetración y retención de los fármacos.

2.2.5 LENTES DE CONTACTO CARGADAS DE NANOPARTÍCULAS

Es un tipo de nanodispositivo polimérico encapsulado con medicamentos.⁽¹⁰⁾ Estas lentes de contacto aumentan el tiempo de retención del fármaco en la superficie ocular, mantienen una liberación controlada del medicamento. Soportan el parpadeo y aguantan varias horas o días en la superficie de la córnea. El hidrogel in situ y las lentes de contacto cargadas de nanopartículas o fármacos sólo actúan a nivel anterior del globo ocular.^(2 y 12) (Figura 10)

2.2.6 NANOIMPLANTES

Los nanoimplantes son biodegradables y pueden estar formados por polímeros naturales o sintéticos.



*Figura 10. Estructura de lente de contacto cargada de nanopartículas. Modificado de Srinivasarao DA, Lohiya G, et al. **Fundamentals, challenges, and nanomedicine-based solutions for ocular diseases.**⁽¹²⁾*

- **VENTAJAS DE LOS NANOIMPLANTES**

Los nanoimplantes permiten la administración de fármacos más eficiente. Son cómodos para los pacientes y mejoran su cumplimiento por parte de estos. Ofrecen la administración localizada de fármacos durante un tiempo prolongado, de tal forma que son muy útiles para tratar las enfermedades oculares del segmento posterior ya que son implantes intravítreos. Existen implantes intravítreos útiles para algunas infecciones oculares como el VIH o CMV. Estos implantes liberan fármacos durante 5-8 meses y no producen efectos tóxicos a nivel sistémico. Se ha creado un nanoimplante intravítreo que permite la liberación de esteroide durante 3 años.^(11,12 y 13)

2.2.7 MICELAS POLIMÉRICAS

Las micelas poliméricas se utilizan para administración de fármacos en la parte anterior y posterior del globo ocular. Aumentan la solubilidad de los fármacos hidrófobos y aumentan la absorción de fármacos en las barreras oculares. El aumento de la absorción de las micelas es debido a que su pequeño tamaño es similar a las proteínas de membrana corneales y a los poros, por donde pasan. Otra característica es que disminuyen la irritación del globo ocular cuando se utilizan como colirios.

3. CATARATAS

3.1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo vamos a centrarnos en el estudio de las cataratas, una enfermedad ocular también muy prevalente, además de ser la primera causa de ceguera reversible y discapacidad visual en el mundo.

La catarata es una disminución de la transparencia del cristalino. El cristalino es una lente transparente, elástica y biconvexa situada en el globo ocular y delimita la pared posterior de la cámara posterior y la pared anterior de la cámara vítrea. (Figura 11) Es una estructura no vascularizada. Está formado por 3 tipos celulares; células epiteliales de la cara anterior, células epiteliales ecuatoriales y células fibrosas maduras, que se originan a partir de éstas últimas. Las fibras, constituidas en el 90% por unas proteínas denominadas cristalinas; son células epiteliales que en su proceso madurativo pierden sus organelas (como núcleos, mitocondrias y ribosomas) y se agrupan.⁽¹⁹⁾ (Figura 12)

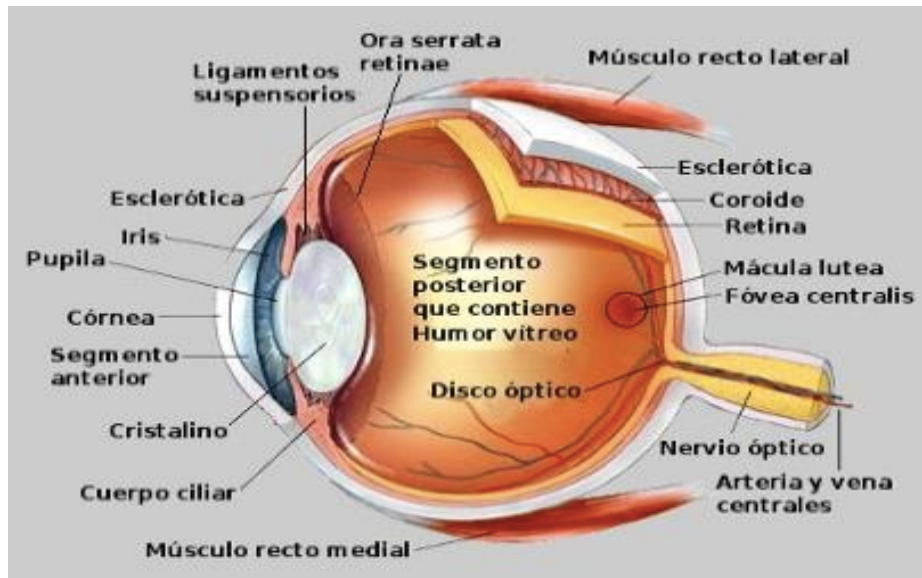


Figura 11. Esquema de las principales estructuras del globo ocular. Extraído de Emiliano Hernández Galilea, Lourdes de Juan Marcos. Fundamentos de Oftalmología.⁽⁹⁾

El cristalino tiene un núcleo y una corteza. Sus funciones principales son:

- Mantener la transparencia
- Proporcionar poder refractivo (20 dioptrías)
- Acomodación
- Protección de la retina, absorbiendo la luz UV

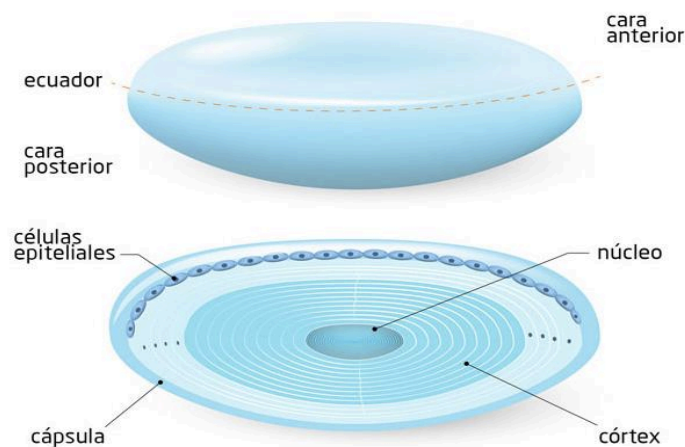


Figura 12. Capas del cristalino. Extraído de Sergio Rojas Juárez, Adriana Saucedo Castillo. Oftalmología.⁽⁶⁾

Las cristalinas son transparentes y tienen un alto poder de refracción. No se degradan ni se reemplazan, por tanto, es importante que se mantengan en su forma nativa y su solubilidad toda la vida. En los mamíferos, las proteínas cristalinas están codificadas por tres grupos de genes (α , β y γ), dando lugar a 3 superfamilias. Las cristalinas β y las cristalinas γ , además de las α -cristalinas que se explican en el punto 3.3. La modificación, agregación o precipitación de estas proteínas tiene como consecuencia un aumento de la rigidez (lo que causa una pérdida de acomodación, capacidad para ver objetos cercanos, que conduce a la presbicia) y disminución de la transparencia del cristalino (lo que conduce a la catarata).⁽¹⁹⁾

Podemos establecer una clasificación de las cataratas en base a:

1. Edad de aparición:⁽¹⁹⁾

- CATARATA RELACIONADA CON LA EDAD: Es la forma más común de cataratas y suelen desarrollarse a partir de los 50 años, dando lugar a la catarata senil >50 años y presenil <50 años.
- CATARATAS INFANTILES: pueden ser congénitas o juveniles. Son causadas por enfermedades genéticas, trastornos congénitos o infecciones intrauterinas.

2. Morfología/zona de opacidad en:⁽¹⁹⁾ (Figura 13)

- SUBCAPSULAR
- NUCLEAR
- CORTICAL

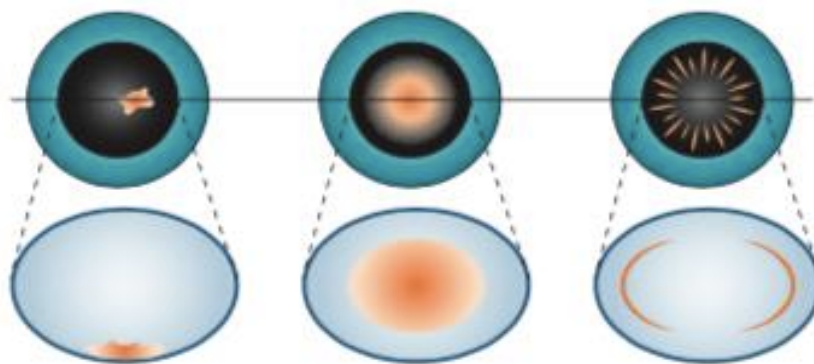


Figura 13. Representación de los tipos de cataratas en a su morfología/zona de opacidad. Aparecen representadas la cataratas subcapsulares, nucleares y corticales. Extraído de Lam D, Rao SK, Ratra V, et al. Cataract.⁽¹⁸⁾

Según el desarrollo (inmadura, en evolución, madura) y según la etiología (senil, traumática metabólica, asociada a síndromes, secundaria)

- CATARATA SECUNDARIA: por un traumatismo o cirugía ocular, por otra enfermedad ocular, por fármacos (sobre todo corticosteroides), por radiación o asociada a enfermedades sistémicas (como diabetes).⁽¹⁹⁹⁾

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Las cataratas son la principal causa de ceguera reversible y discapacidad visual a nivel mundial, seguida del error refractivo no corregido. Existe una gran diferencia en la prevalencia y tratamiento de las cataratas entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo o sociedades socioeconómicas bajas.

El Estudio de carga mundial de enfermedades de 2010 y otros metaanálisis dieron cifras de 32,4 millones de personas en el mundo que presentaban ceguera y 191 millones que presentaban discapacidad visual mundial. En regiones socioeconómicas altas el porcentaje de ceguera por cataratas era algo inferior al 15%, mientras que en el sur y sureste de Asia, África y Oceanía el porcentaje era mayor del 40%.

El cuanto a la pérdida de capacidad visual moderada-grave debida a las cataratas la tendencia es similar; en regiones socioeconómicas altas ronda el 13%-13,8% mientras que en el sur y sureste de Asia y África es superior al 20%. Si hacemos referencia al sexo, las mujeres tienen mayor porcentaje de pérdida de capacidad visual y de ceguera debido a cataratas (35,5% y 20,2% respectivamente) frente a los hombres (30,1% y 15,9% respectivamente). (Figura 14)

El tratamiento actual de las cataratas es la cirugía. Mientras que en los países desarrollados se utiliza la facoemulsificación, cirugía que se explica en el punto 3.4.1, gold standard, en los países en vías de desarrollo se realiza una cirugía con una incisión manual pequeña. Ambos tratamientos dan buenos resultados, con pocas complicaciones o fácilmente tratables, aunque mejores en los países desarrollados. Se realizan de 4.000 a 6.000 cirugías por millón de habitantes y por año en los países en desarrollo (a excepción de China) frente a ≤ 500 por millón de habitantes y año en los países en vías de desarrollo (a excepción de la India).

Estos datos muestran que en los países en vías de desarrollo es necesario que haya más recursos para realizar cirugías asequibles para la población y para formar profesionales que puedan realizar la cirugía de cataratas, ya que estas no tienen prevención.^(19 20, 21, 22 y 24)

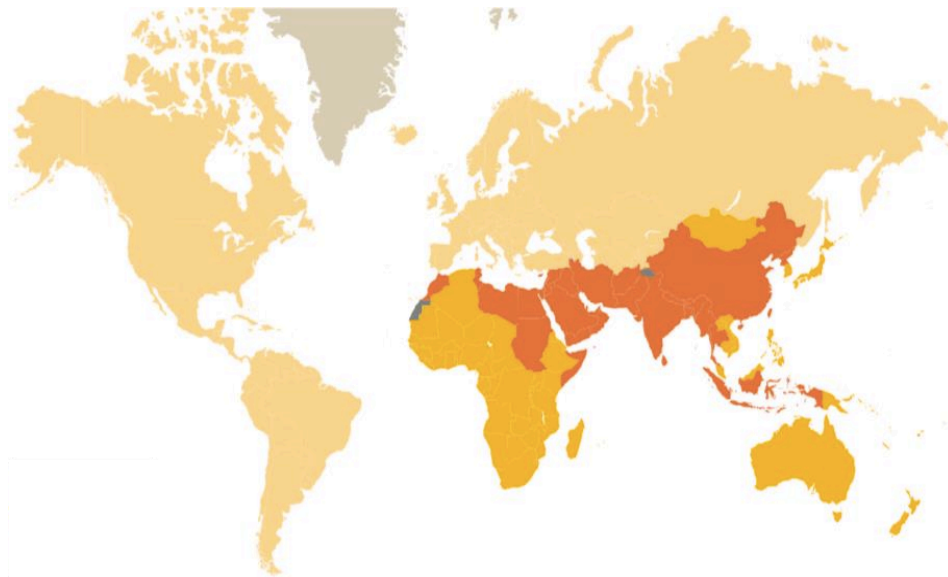


Figura 14. Incidencia de las cataratas en el mundo. Extraído de Lam D, Rao SK, Ratra V, et al. Cataract.⁽¹⁹⁾

3.3 FISIOPATOLOGÍA

Las cristalinas son unas proteínas solubles en el interior del cristalino, éstas son largas y delgadas y se disponen en capas de cebolla. En el cristalino humano encontramos las α -cristalinas, β -cristalinas y γ -cristalinas.

La α -cristalina es una proteína polidispersa multimérica, compuesta por las subunidades αA y αB . Realmente se trata de una chaperona ATP-independiente que se une a otras cristalinas parcialmente alteradas o dañadas con el fin de inhibir la agregación proteica generalizada, lo que disminuiría la transparencia del cristalino.

Las β -cristalinas están compuestas por cinco subunidades, entre las que vamos a destacar las cristalinas βA y βB que forman oligómeros. Las γ -cristalinas también tienen subunidades, las γC -, γD - y γS , estas son monoméricas. Las β - y γ -cristalinas están compuestas por dominios duplicados que comparten pliegues de proteína que se pliegan con un patrón de “llave griega β ”.^(19 y 20) (Figura 15)

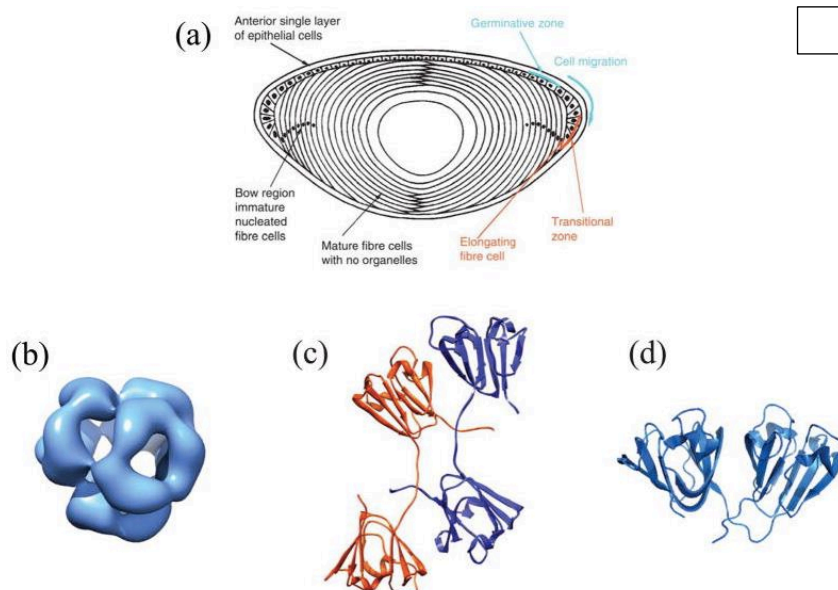


Figura 15. Estructura del cristalino y sus principales proteínas solubles. (a) Corte transversal del cristalino humano. (b) Estructura de α B-cristalina humana, representativa de las α -cristalinas. (c) Estructura de la β 2-cristalina humana, representativa de las β -cristalinas. (d) Estructura de la γ D-cristalina humana, representativa de las γ -cristalinas. Extraído de Moreau KL, King JA. Protein Misfolding and Aggregation in Cataract Disease and Prospects for Prevention.⁽²⁰⁾

La agregación o polimerización de las proteínas del cristalino en complejos de alto peso molecular explica las cataratas. La formación de estos agregados se debe a varios procesos, entre los que destacamos la desamidación (uno de los daños más frecuentes), oxidación, glicación y truncamiento. Estos procesos provocan daño covalente lo que hace que las cristalinas pierdan su forma nativa y se agreguen. Se puede provocar una variedad de conformaciones alteradas, que puede ser extensa o local.

La α -cristalina reconoce las proteínas parcialmente desplegadas y secuestra disminuyendo de esta manera las especies propensas a la agregación. La α -cristalina es limitada, y no se forma más a lo largo de la vida, lo que si sucede es que con la edad disminuye la población de α -cristalinas o pueden verse alteradas debido a mutaciones que modifiquen el reconocimiento de las conformaciones alteradas. Esto provoca que las proteínas parcialmente dañadas dejen de estar protegidas de la agregación. Como consecuencia, la frecuencia de las cataratas aumenta significativamente a partir de los 50 años y a medida que aumenta la edad.^(19, 20 y 24)

Las cataratas también pueden surgir como resultado de la pérdida de solubilidad de estas proteínas; sin que se produzcan los daños enumerados anteriormente. Esta pérdida de solubilidad va a provocar un cambio en la estructura nativa de las cristalinas, de tal forma que se forman cristales en el cristalino. Esto puede explicar la existencia de cataratas hereditarias.

3.4 TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LAS CATARATAS

3.4.1 FACOEMULSIFICACIÓN

La facoemulsificación se considera el “gold standard” en la cirugía de cataratas. Charles Kelman la utilizó por primera vez en la década de 1960. La cirugía consiste en realizar una pequeña incisión ($\leq 3,0$ mm) que la mayor parte de las veces no necesita suturas, por lo que se autosella, en la córnea. Últimamente se están realizando microincisiones de 2,2 mm hasta $\leq 1,8$ mm, el único inconveniente de estas microincisiones es que necesitan lentes especiales.

Una vez realizada la incisión, se abre la cara anterior de la membrana externa que envuelve al cristalino. Finalmente, mediante una sonda ultrasónica equipada con aguja hueca de titanio, se produce una vibración a alta frecuencia que fragmenta y emulsiona el núcleo rígido del cristalino a la vez que se aspiran los fragmentos. Por último, se introduce manualmente una lente intraocular (LIO) pertinente para cada paciente.^(19, 21, 22 y 23) (Figura 16)



Figura 16. Fases de la facoemulsificación. Extraído de Lam D, Rao SK, Ratra V, et al. Cataract.⁽¹⁹⁾

3.4.2 M-SICS Y SICS MODIFICADO

Se trata de una cirugía manual de cataratas de pequeña incisión. Se utiliza en países en vías de desarrollo ya que la facoemulsificación requiere tanto un aprendizaje para los cirujanos como un aumento del costo de la técnica debido al material empleado. La cirugía manual se realiza en menos tiempo que la facoemulsificación. Se utiliza la M-SICS (*Manual Small Incision Cataract Surgery*) sin suturas, realizándose manualmente e introduciendo las lentes intraoculares. No se han encontrado diferencias significativas en la seguridad y el resultado de la técnica, ni en las complicaciones, entre la facoemulsificación y la cirugía manual.^(19, 21 y 24) (Figura 17)

3.4.3 CIRUGÍA ASISTIDA POR LÁSER FEMTOSEGUNDO

Este tipo de cirugía se aprobó como tratamiento en 2010. El láser femtosegundo realiza la incisión corneal, la apertura de la cara anterior de la membrana externa del cristalino y la fragmentación parcial del núcleo rígido. Seguido se realiza facoemulsificación para fragmentar, emulsionar y aspirar el cristalino. Por último, se introduce la lente intraocular de forma manual. Con el láser se pueden realizar capturas de imagen en 3D de la córnea y del cristalino.^(5, 7 y 9) No se han encontrado diferencias significativas en la seguridad y el resultado de la técnica, ni en las complicaciones, entre la facoemulsificación y la asistida por láser femtosegundo.^(19, 21, 22 y 23) (Figura 17)

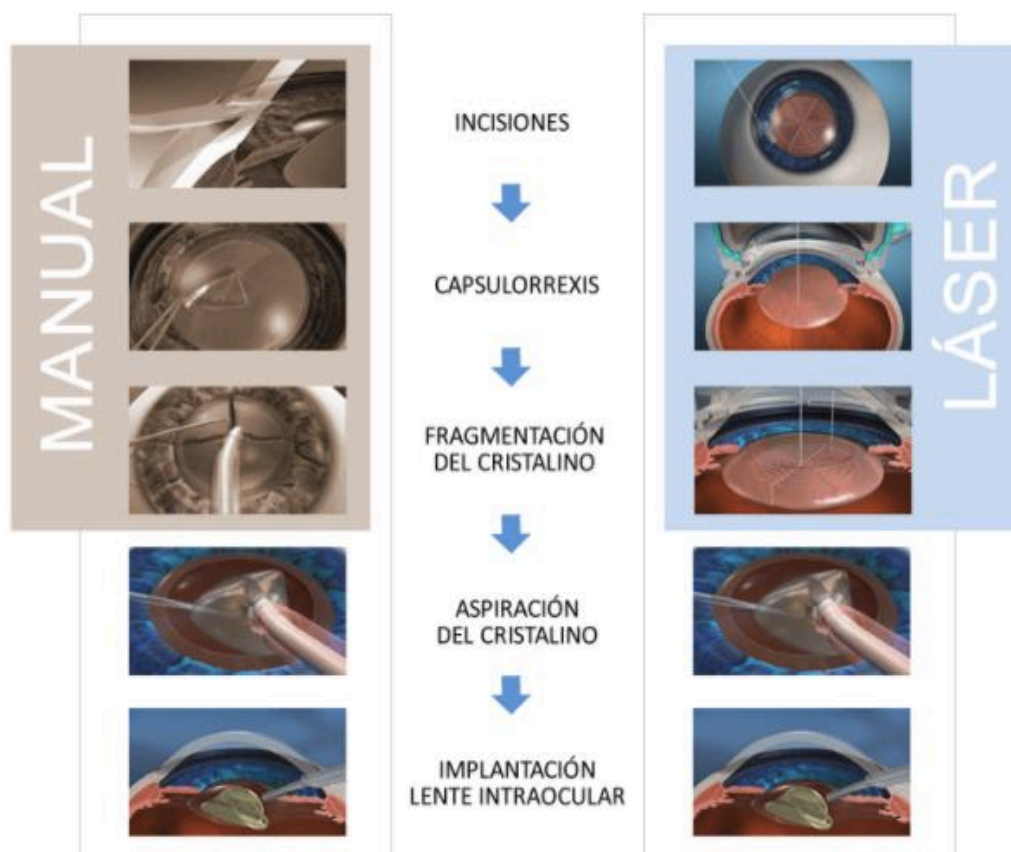


Figura 17. Diferencias entre la cirugía de cataratas manual vs cirugía asistida por láser. Extraído de Día de Alejandro C. Cochrane Database of Systematic Reviews Laser-assisted cataract surgery versus standard ultrasound phacoemulsification cataract surgery⁽²³⁾

En cuanto a las lentes intraoculares (LIO) suelen estar hechas de plástico acrílico o silicona, materiales que hacen que la lente sea plegable y tenga elasticidad como el cristalino. Las nuevas tecnologías han creado LIO capaces de bloquear la luz ultravioleta, inhiben la alteración esférica óptica y la opacificación secundaria de la cápsula. Se han

construido también LIO con poderes refractivos, de tal forma que revierten el astigmatismo y la presbicia, permitiendo corregir procedimientos coadyuvantes en el mismo acto quirúrgico.

Existen dos tipos básicos de lentes intraoculares, lentes monofocales (con o sin corrección del astigmatismo, pero solo para astigmatismos pequeños de 0,50 a 0,75 dioptrías) y lentes multifocales (ofertan buena visión de cerca y de lejos, por lo que sirven para astigmatismos más graves y reducen la utilización de lentes binoculares).^(19 y 24)

3.5. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DE CATARATAS

Existen varios factores de riesgo que aumentan la probabilidad de tener una complicación antes, durante y después de la cirugía de cataratas

- Complicaciones preoperatorias:

La edad (a mayor edad más riesgo, al igual que en la edad pediátrica también hay más riesgo), sexo femenino, miopía, hipermetropía, diabetes mellitus, degeneración macular, glaucoma, historia de uveítis, historia de trauma ocular, historia de desgarro/desprendimiento de retina, uso de esteroides, tratamiento con alfabloqueantes, aspirina, anticoagulantes y últimamente tamsulosina (bloqueante alfa $_{1A}$), cirugía refractiva previa, vitrectomía previa, inyección intravítrea, pseudoexfoliación, arco corneal, edema corneal, nistagmo, subluxación de la lente y cirugía en ambos ojos.

- Complicaciones intraoperatorias:

Pueden estar asociadas a la anestesia local: hemorragia retrobulbar, perforación del globo ocular e incluso parálisis respiratoria (por paso de la anestesia a través de la vaina del nervio óptico al espacio subaracnoideo). Son complicaciones muy raras. También se puede producir durante la cirugía desgarros capsulares, pérdida vítrea, efusión coroidea y hemorragia expulsiva.

- Complicaciones postoperatorias:

Son más frecuentes que las anteriores. La complicación más frecuente es la “catarata secundaria”. No es una catarata real, sino la opacificación del saco capsular por células epiteliales.

Se puede producir también edema corneal y aumento de la presión intraocular (PIO), suelen ser transitorias.

Dentro de las complicaciones graves tenemos la endoftalmitis, hemorragia y pérdida de visión, por suerte son raras. Como prevención de la endoftalmitis se realiza una profilaxis con povidona yodada que se aplica de uno a tres días antes de la operación. También se realiza profilaxis poniendo al final de la cirugía un bolo intracameral que puede ser de

cefuroxima (cefalosporina de segunda generación), vancomicina o de moxifoxacina (fluoroquinolona de cuarta generación)

Por último, el riesgo de desprendimiento de retina es 10 veces mayor que en la población general en el primer año. ^(19 y 20)

4. NANOTECNOLOGÍA EN LAS CATARATAS

Hoy en día, el único tratamiento para las cataratas es la cirugía, extirpando los cristalinopacificados.⁽²²⁻²⁴⁾ Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos con diversos medicamentos basados en nanotecnología que pueden prevenir y tratar la aparición de cataratas.

Un estudio de Zhao L, Chen XJ, et al. (2015), ha investigado el lanosterol como un fármaco para la prevención y tratamiento de las cataratas, administrándolo mediante liposomas. El lanosterol se produce por la conversión de 2-3-oxidoscualeno gracias a la enzima lanosterol sintasa (2,3-oxidoscualeno-lanosterol-ciclasa). Esta enzima está codificada por el gen LSS. En este estudio se utilizaron conejos a los que se les introdujeron lentes cristalinas con cataratas. Los conejos que tenían cataratas fueron tratados con liposomas de lanosterol, lo que produjo una reducción en la gravedad de las cataratas y aumentó la transparencia del cristalino. El tratamiento con lanosterol disminuyó la agregación de proteínas que se habían insertado en las lentes de los conejos.

Con estos datos podemos concluir que el lanosterol es clave en la inhibición de la agregación de las cristalinas y en la disminución de la gravedad de las cataratas, por lo que es un fármaco que se podría utilizar tanto para la prevención como para el tratamiento de las cataratas.⁽²⁵⁾

Otro estudio de Bisht A, Sharma M, et al. (2019), ha investigado la utilización de nanorods (nanobastones) de aspirina utilizados de manera tópica para tratar las cataratas. En las cataratas la α -cristalina pierde su actividad chaperona, lo que produce que se formen agregados de las demás cristalinas y la formación de cataratas. La aspirina, ácido acetyl salicílico, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y antiagregante. En este estudio se ha investigado la actividad antiagregante del ácido acetyl salicílico en la agregación de las cristalinas y para ello han sintetizado nanobastones de aspirina que se utilizan de manera tópica.⁽²⁶⁾

Se ha demostrado que las secuencias peptídicas "71FVIFLDV77" denotadas como Pep-7 y "67DRDKFVIFL75" indicadas como Pep-9 (figura 18) derivadas de α -cristalina imitan la agregación de cristalina. En este trabajo se investiga el comportamiento de antiagregación de la aspirina utilizando estos péptidos como modelos

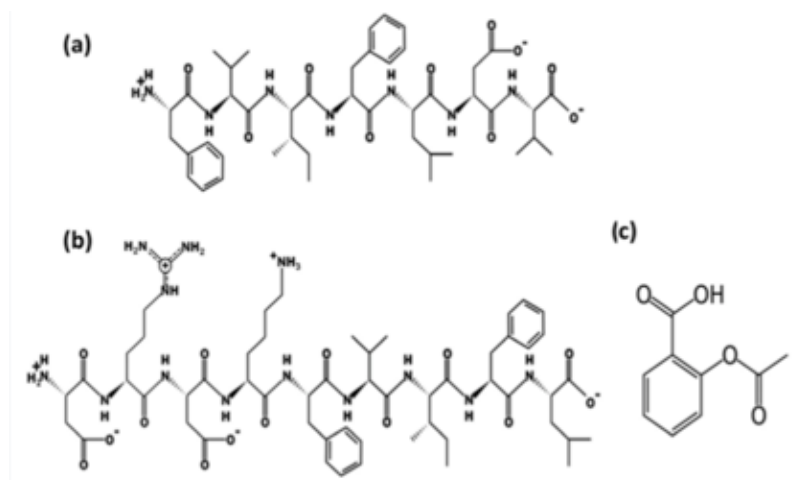


Figura 18. Estructuras de los péptidos derivados de la α -cristalina: (a) Pep-7 (VFIFLDV) y (b) Pep-9 (DRDKFVIFL). (c) Estructura química de la aspirina. Extraído de Bisht A, Sharma M, et al. Carrier-free self-built aspirin nanorods as anti-aggregation agents towards alpha-crystallin-derived peptide aggregates: potential implications in non-invasive cataract therapy.⁽²⁶⁾

Este estudio observó que las nanobarras de aspirina provocaron una inhibición de la agregación de cristalininas de cataratas; además de inhibir la agregación de α -cristalina, se observó que prevenían la formación de agregados de las otras cristalininas.⁽²⁶⁾

En otro estudio publicado por Nakazawa Y, Nagai N, et al. (2017), se observó que los compuestos antioxidantes podrían ser una nueva estrategia de tratamiento, ya que estos mantienen activa la actividad de la chaperona de la α -cristalina, de forma que con el paso del tiempo, esta no se modifica y sigue corrigiendo los defectos en cristalininas parcialmente dañadas y por tanto pudiendo prevenir la formación de cataratas.

En este estudio se utilizaron ratas a las que se les inyectó de forma subcutánea selenito de sodio, que acabó formando cataratas en estas ratas inducidas por selenita. Las cataratas se producen al inyectar el selenito de sodio a las crías de rata que tienen menos de 16 días y aparecen entre tres y cinco días después de la inyección. Una vez terminado el estudio se sacrificó a los animales mediante la inhalación en dosis mortales de isofluorano. Las ratas se dividieron en dos grandes grupos, dependiendo de los compuestos oxidantes que se les inyectaban⁽²⁷⁾

En un primer grupo tenemos las ratas a las que se les inyecta de forma subcutánea los siguientes compuestos antioxidantes hidrofóbicos: luteína, zeaxantina, hesperetina, quercetina, β -catenina y α -tocoferol. En estas ratas el desarrollo de formación de cataratas estaba disminuido. No se encontraron diferencias significativas entre los compuestos antioxidantes inyectados a cada subgrupo.

En un segundo grupo tenemos las ratas a las que se las dio por vía oral los siguientes compuestos antioxidantes hidrofílicos: selenito y ácido ascórbico, cianidina, café, cafeína y pirocaterol. En estas ratas el desarrollo de cataratas se retrasó de manera evidente. No se encontraron diferencias significativas entre los compuestos antioxidantes inyectados a cada subgrupo. No se encontraron diferencias significativas entre la prevención de la formación de cataratas del primer y segundo grupo.

Este estudio concluyó que los tratamientos antioxidantes previnieron la aparición de cataratas inducidas por selenito en las ratas. Por tanto, con estos resultados, sugirieron que manteniendo la actividad de la chaperona gracias al tratamiento con antioxidantes podría ser una diana para retrasar el inicio o la progresión de cataratas.⁽²⁷⁾

Volviendo al tema de que un mecanismo de producción de cataratas es la formación de radicales de oxígeno que producen la desnaturalización de las cristalinas, se realizó un estudio de Vora D, Heruye S, et al. (2019) *in vitro* para demostrar que los componentes antioxidantes pueden prevenir el daño que realizan estos, retrasando la formación de cataratas.⁽²⁸⁾ Para ello se utilizaron nanopartículas lipídicas que contenían polifenoles como la curcumina, resveratrol y el dibenzoilmetano. Estos compuestos son componentes antioxidantes potentes y también tienen propiedades antiinflamatorias por lo que eliminan los radicales libres de oxígeno, en especial el H₂O₂. Se concluyó por lo tanto que estos componentes antioxidantes previenen la formación de cataratas y pueden usarse como tratamiento de las mismas.⁽²⁸⁾

5. PAPEL DE LA NANOTECNOLOGÍA EN OTRAS ENFERMEDADES OCULARES

En este apartado vamos a nombrar algunas enfermedades oculares y su tratamiento convencional y el tratamiento posible con nanotecnología.

5.1 OJO SECO

El ojo seco es un proceso de patología multifactorial que termina provocando una alteración de las tres capas que conforman el film lagrimal, que mantiene humedecidos e íntegros los epitelios de la conjuntiva y la córnea.

Los tratamientos convencionales comprenden tratamientos tópicos como gotas lagrimales, geles, corticosteroides, antibioterapia e incluso intervención quirúrgica.

Papel de la nanotecnología. Se han realizado estudios que muestran la posibilidad de tratar esta patología mediante la administración tópica de nanopartículas cargadas con ciclosporina A, que se trata de un inmunosupresor local. Los estudios *in vitro* consiguieron

que las nanopartículas se mantuvieran en la superficie ocular con una liberación sostenida durante 24 horas.⁽²⁹⁾

5.2 GLAUCOMA

El glaucoma es un término empleado para hablar de un conjunto de enfermedades de etiología diversa que causan una alteración del nervio óptico, pudiendo provocar una pérdida de visión que puede ser total. Generalmente el glaucoma se produce por un aumento de la presión intraocular (PIO).

El tratamiento convencional se basa en una reducción de la presión intraocular. **Papel de la nanotecnología.** Se han realizado estudios que muestran que la utilización de un hidrogel cargado de microesferas que contienen tartrato de brimonidina (agonista α -adrenérgico que disminuye la PIO). Los resultados de este estudio mostraron una administración sostenida del fármaco con una disminución de la PIO durante 28 días después de la aplicación del hidrogel en conejos. Otro estudio que se encuentra en la fase II de ensayos clínicos utiliza liposomas que contienen latanoprost (análogo de prostaglandina que disminuye la PIO) y los inyecta de manera subconjuntival produciendo una disminución de la PIO durante más de 50 días en conejos.⁽²⁹⁾

5.3 INFLAMACIÓN

El proceso de inflamación ocular es importante para la reparación de lesiones. La inflamación también puede producir problemas oculares que aumentan el daño tisular como estimular la angiogénesis y producir opacidad corneal. Es importante el proceso inflamatorio que se produce después una operación de ojos.

El tratamiento convencional se basa en la aplicación de colirios que contienen esteroides.

Papel de la nanotecnología. Existe un fármaco, Surodex®, que consiste en una implantación subconjuntival de polímeros que contienen dexametasona (corticosteroide) para reducir la inflamación postoperatoria de la cirugía de cataratas y de glaucoma. Se está estudiando la utilización de un nanowafer cargado con doxiciclina (tetraciclina) mediante vía tópica (lágrimas artificiales) para prevenir la angiogénesis y opacificación de la córnea por la inflamación. Este nanowafer aumenta el tiempo de contacto con la superficie ocular y la absorción, por lo que mejora el tratamiento con colirios convencionales.⁽²⁹⁾

5.4 INFECCIÓN

Podemos encontrar distintos procesos infecciosos: en la parte anterior del ojo (en córnea, conjuntiva); infecciones intraoculares e infecciones en tejidos blandos circundantes. Las conjuntivitis (tanto bacterianas como víricas o alérgicas) son los procesos más comunes, se suelen tratar con antibióticos o antihistamínicos tópicos (en caso de las conjuntivitis alérgicas). En casos de endoftalmitis, que es una infección intraocular, se utilizan

antibióticos por inyección intravítrea o administración sistémica. Dentro de los tejidos blandos perioculares podemos encontrar la celulitis preseptal o periorbitaria (infección de estructuras anteriores al tabique orbitario, como los párpados), que se trata con antibióticos orales; o la celulitis orbitaria (estructuras posteriores al tabique orbitario como el nervio óptico) que es más grave y se trata con antibióticos orales o cirugía.

Papel de la nanotecnología. Se han creado nanopartículas de quitosano que contienen Aciclovir (antiviral) y se utilizan como colirios. Presentan ventajas en comparación con los colirios convencionales ya que consiguen una mayor concentración de fármaco en la zona deseada. También se han utilizado nanotransportadores para mejorar la biodisponibilidad ya que permanecen más tiempo en contacto con la superficie ocular. Éstos se han utilizado cargados de ibuprofeno sódico. En cuanto a la endoftalmitis se ha estudiado el uso de nanopartículas de quitosano que contienen daptomicina (antibiótico, concretamente un lipopéptido cíclico natural, de administración endovenosa), en este caso hay una mayor retención de fármaco epitelial.⁽²⁹⁾

5.5 DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD (DMAE)

Se denomina así porque es una enfermedad que es mucho más frecuente en personas mayores de 60 años. Se produce un daño en los vasos sanguíneos que irrigan la mácula produciendo una degeneración progresiva de la misma y por tanto una pérdida de visión. Hay dos tipos: la DMAE seca (80%, los vasos sanguíneos de la mácula se vuelven muy frágiles y delgados) y la DMAE húmeda (10%, se forman nuevos vasos sanguíneos frágiles alrededor de la mácula). El tratamiento convencional de la DMAE seca es la administración de suplementos antioxidantes pero no existe un tratamiento definitivo en este caso. En la DMAE húmeda se realiza la inyección intravítrea de fármacos antiangiogénicos o si la enfermedad está en fase avanzada, la cirugía.

Papel de la nanotecnología. Se ha estudiado el tratamiento mediante la inyección subconjuntival de micropartículas de PLA (ácido poliláctico) que contienen budesonida (corticosteroide) que inhiben el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y por tanto impiden la angiogénesis. La utilización de la budesonida en micropartículas proporciona una liberación sostenida del fármaco en el interior de la retina. También se ha estudiado la inyección intravítrea de nanopartículas de PLGA (ácido láctico-co-glicólico) PEGiladas que contienen acetónido de triamcinolona o etabonato de loteprednol, ambos fármacos son corticosteroides que disminuyen la producción de VEGF y por lo tanto la angiogénesis. Este último estudio muestra que la administración de estos fármacos mediante las nanopartículas de PLGA PEGiladas aumentan la liberación de fármaco y disminuyen su catabolismo en el interior celular, aumentando la liberación sostenida del fármaco.⁽²⁹⁾

5.6 MIOPIA PATOLÓGICA

En la miopía el paciente va a ver mal de lejos, no enfocan los objetos distales. Esto es debido a que los rayos de luz se enfocan delante de la retina, bien porque el poder refractivo córnea-cristalino es excesivo o bien porque el eje anteroposterior del ojo sea más

grande de lo normal. En la miopía patológica esto es debido a un crecimiento anómalo de la parte posterior del ojo, para lo cual es necesario que se produzca neovascularización, entre otras.

El tratamiento convencional de la miopía patológica es personalizado pudiendo incluir inyecciones intravítreas, fotocoagulación con láser o cirugía vitreorretiniana.

Papel de la nanotecnología. Pueden utilizarse las inyecciones intravítreas que inhiben el VEGF de las se ha hablado anteriormente. Se ha estudiado también la preparación de microesferas de PLGA que contienen bevacizumab (anticuerpo monoclonal), inhiben la angiogénesis y se administran también mediante inyección intravítrea. Al tratarse de microesferas aumentan la concentración de bevacizumab en el vítreo así como su biodisponibilidad. También se ha visto que la administración intravítrea de nanopartículas cargadas con acetato de dexametasona (corticosteroide) con efecto antiinflamatorio y antiangiogénico consigue que el fármaco permanezca en el vítreo 40 días.⁽²⁹⁾

5.7 RETINOPATÍA DIABÉTICA

Se trata de una enfermedad ocular que se da en pacientes con diabetes. Debido a los altos niveles de azúcar en sangre que presentan algunos de estos de estos pacientes, se produce un daño en los vasos sanguíneos de la retina (pueden hincharse, tener fugas de líquido, cerrarse...). En la mayoría de los casos se producen nuevos vasos sanguíneos anormales, también se puede producir edema macular y desprendimiento de retina.

El tratamiento convencional de esta enfermedad puede ir desde un control médico de los niveles de azúcar en sangre, inyecciones intraoculares de fármacos hasta la cirugía en las fases más avanzadas.

Papel de la nanotecnología. De nuevo la nanotecnología trata de inhibir el VEGF y por lo tanto la neovascularización. Se ha estudiado la inyección intravítrea de microesferas cargadas con celecoxib (antiinflamatorio inhibidor de Cox-2) consiguiendo que este fármaco permaneciera 60 días en la retina. En el caso de que se produzca edema macular se ha estudiado el tratamiento con micropartículas que contienen dexametasona-ciclodextrina (corticosteroide unido a una molécula de monosacáridos en forma de anillo que le aporta a la dexametasona mucha estabilidad) y se administra mediante colirios tópicos, consiguiendo disminuir el edema macular sin efectos secundarios.⁽²⁹⁾

Todos los fármacos oculares administrados mediante nanotecnología vistos en estas enfermedades ponen de manifiesto un tratamiento más eficaz de las mismas, así como una forma de administración más cómoda, con menos frecuencia, y menos efectos adversos. Los fármacos administrados mediante nanopartículas o micropartículas proporcionan un efecto más duradero en el lugar de acción con una mínima pérdida de fármaco hasta llegar al sitio de acción.

Existen distintos fármacos en varias formulaciones nanométricas que actualmente están en ensayos preclínicos para tratar enfermedades oculares, algunas nombradas anteriormente. (Anexo)

BIBLIOGRAFÍA

1. Bisht R, Mandal A, Jaiswal JK, Rupenthal ID. Nanocarrier mediated retinal drug delivery: overcoming ocular barriers to treat posterior eye diseases; (2018 Mar 1),10(2): e1473.
2. Damian Castañeda-Reyes E, De Jesús Perea-Flores M, Davila-Ortiz G, Lee Y, Gonzalez De Mejia E, Mateos AL, et al Development, Characterization and Use of Liposomes as Amphipathic Transporters of Bioactive Compounds for Melanoma Treatment and Reduction of Skin Inflammation; (2020).
3. Koo, H. B., & Seo, J. Antimicrobial peptides under clinical investigation; (2019), 111(5).
4. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date; (2016 Oct 1), 33(10):2373–87.
5. Coronada, M., & Hidalgo, G. *Vacunas de ARN: la más prometedora generación de vacunas*.
6. Sergio Rojas Juárez, Adriana Saucedo Castillo. Oftalmología Vol. 1. 2a ed. [Internet]. España: Manual Moderno; 2014.
7. Myron Yanoff, Jay S. Duker. Oftalmología Vol. 1. 5a ed. [Internet]. España: Elsevier España; 2019.
8. Kevin Arango Simoni, Luis Fernando Mejía Echevarría, Juan Carlos Abad Londoño. Oftalmología Vol. 1. 2a ed. [Internet]. España: Fondo editorial CIB; 2013.
9. Emiliano Hernández Galilea, Lourdes de Juan Marcos. Fundamentos de Oftalmología Vol. 1. 1a ed. [Internet]. España: Ediciones Universidad Salamanca; 2013.
10. Aída Jiménez Corona. Epidemiología de las enfermedades oculares: fundamentos y aplicación práctica. Oftalmología en la práctica de la medicina general Vol. 1. 5a ed. [Internet]. España: Mc Graw Hill; 2020.
11. Vandervoort J, Ludwig A. Ocular drug delivery: Nanomedicine applications; (2007 Feb 7), 2(1):11–21.
12. Srinivasarao DA, Lohiya G, Katti DS. Fundamentals, challenges, and nanomedicine-based solutions for ocular diseases; (2019 Jul 1), 11(4): e1548.

13. Koppa Raghu P, Bansal KK, Thakor P, Bhavana V, Madan J, Rosenholm JM, et al. pharmaceuticals Evolution of Nanotechnology in Delivering Drugs to Eyes, Skin and Wounds via Topical Route; (2017).
14. Durak S, Rad ME, Yetisgin AA, Sutova HE, Kutlu O, Cetinel S, et al. Niosomal Drug Delivery Systems for Ocular Disease-Recent Advances and Future Prospects; (2020).
15. Meza-Rios A, Navarro-Partida J, Armendariz-Borunda J, Santos A. Therapies Based on Nanoparticles for Eye Drug Delivery; (2020 Sep 1), 9(3).
16. Vasconcelos A, Vega E, Pérez Y, Gómara M, García M, Haro I. Conjugation of cell-penetrating peptides with poly (lactic-co-glycolic acid)-polyethylene glycol nanoparticles improves ocular drug delivery; (2015 Jan 27), 10:609–31.
17. Villa-García, M., San Martin-Martinez, E., & Pedroza-Islas, R. Liposomas como Nanotransportadores de Antioxidantes y Estudio de Tasa de Liberación, (2015), 215-254.
18. Igartúa D. Dendrímeros como nanotransportadores de drogas y como drogas per se, (2020 May 11), 4(11):48.
19. Lam D, Rao SK, Ratra V, Liu Y, Mitchell P, King J, et al. Cataract; (2015 Jun 11), 1(1):1–15.
20. Moreau KL, King JA. Protein Misfolding and Aggregation in Cataract Disease and Prospects for Prevention, (2012).
21. Singh K, Misbah A, Saluja P, Singh A. Review of manual small-incision cataract surgery; (2017 Dec 1), 65(12):1281–8.
22. Francisco Poyales BMIL-BLAG. The influence of surgeons and technicians on the learning curve of femtosecond-laser cataract; (2021 May).
23. Día de Alejandro C 1 DMG, CB, JRE. Cochrane Database of Systematic Reviews Laser-assisted cataract surgery versus standard ultrasound phacoemulsification cataract surgery; (2016).
24. Gaskin GL, Pershing S, Cole TS, Shah NH. Predictive Modeling of Risk Factors and Complications of Cataract Surgery; (2016), 26(4):328–37.
25. Zhao L, Chen XJ, Zhu J, Xi YB, Yang X, Hu LD, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. Nature; (2015 Jul 30), 523(7562):607–11.
26. Bisht A, Sharma M, Sharma S, Ali ME, Panda JJ. Carrier-free self-built aspirin nanorods as anti-aggregation agents towards alpha-crystallin-derived peptide

aggregates: potential implications in non-invasive cataract therapy; (2019 Nov 13), 7(44):6945–54.

27. Nakazawa Y, Nagai N, Ishimori N, Oguchi J, Tamura H. Administration of antioxidant compounds affects the lens chaperone activity and prevents the onset of cataracts; (2017), 95:137–43.
28. Vora D, Heruye S, Kumari D, Opere C, Chauhan H. Preparation, Characterization and Antioxidant Evaluation of Poorly Soluble Polyphenol-Loaded Nanoparticles for Cataract Treatment; (2019 Jul 1) 20(5).
29. Halasz K, Kelly SJ, Iqbal MT, Pathak Y, Sutariya V. Micro/Nanoparticle Delivery Systems for Ocular Diseases; (2019 May 1), 17(4):152–66

ANEXO

Tabla extraída del artículo 13

S. No	Formulaciones	Droga	Enfermedad	Estudio In Vivo / Ex Vivo	Inferencia	R
1.	Liposomas	Voriconazol	Queratitis por hongos	Permeabilidad estática ex vivo a través de la córnea porcina	Los liposomas de voriconazol hechos de fosfatidilcolina de soja tuvieron éxito en la administración del fármaco a través de la córnea para el tratamiento de la queratitis fúngica sin que se haya informado irritación de los ojos.	
2.	Liposomas asociados a anexina A5	Bevacizumab	Enfermedades oculares del segmento posterior como glaucoma o degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMAE)	Ensayos in vivo realizados en ojo de rata y retina de conejo	La anexina A5 (AnxA5) es una proteína de unión a fosfolípidos dependiente de calcio cuya adición a las vesículas de fosfolípidos (PLV) aumentó significativamente la concentración de Avastin encapsulado (bevacizumab) que alcanza el segmento posterior del ojo de rata en comparación con una concentración equivalente de PLV en ausencia de AnxA5, o una concentración más alta.	
3.	Dendrimeros	Dexametasona	Retinopatía diabética	Estudio de distribución ocular in vivo en ratas Sprague-Dawley	La administración tópica de dendrimeros de dexametasona-PAMAM aumentó la biodisponibilidad ocular y dio como resultado una mayor concentración del fármaco en la retina.	
4.	Hidrogel de dendrimero	Brimonidina y maleato de timolol	Glaucoma	Estudios ex vivo en ojos de bovinos recién extirpados	Se encapsularon brimonidina y maleato de timolol en hidrogel de dendrimeros (DH) y se encontró que el transporte de los fármacos a través del endotelio corneal bovino aumentó significativamente en comparación con la solución de gotas para los ojos.	
5.	Nanopartículas poliméricas	Amikacina	<i>Aureus</i> <i>Staphylococcus</i> infección	Estudios in vivo en conejos machos albinos de Nueva Zelanda	Las nanopartículas poliméricas preparadas mediante el método de nanoemulsificación mostraron una liberación controlada del fármaco en comparación con el colirio comercial. La formulación fue estable y no mostró irritación en la aplicación.	
6.	Nanopartículas de quitosano galactosilado	Maleato de timolol	Glaucoma	Estudios farmacodinámicos in vivo en conejos albinos de Nueva Zelanda	Esta formulación mejoró la penetración del fármaco a través de la córnea. El estudio farmacodinámico in vivo mostró que la formulación mejoró sustancialmente la eficacia del fármaco y mejoró su biodisponibilidad.	

7.	Nanopartículas de quitosano / PLA	Rapamicina	Inmunosupresión en trasplante de córnea	Estudios in vivo en conejos de Nueva Zelanda	Las nanopartículas de quitosano / PLA mostraron mejores propiedades de retención en el sitio precorneal en comparación con la suspensión acuosa de rapamicina. Las nanopartículas mostraron un excelente efecto inmunosupresor en comparación con las gotas oftálmicas de rapamicina.
8.	Nanopartículas poliméricas Eudragit RS100 y RL100	Gatifloxacina	Infecciones oculares como conjuntivitis, queratitis y endoftalmitis.	Probado en bacterias	Se demostró que las nanopartículas cargadas con gatifloxacina mejoran la biodisponibilidad al prolongar la retención del fármaco en los ojos.
9.	Nanopartículas lipídicas sólidas	Itraconazol	Infecciones de la córnea por hongos	Estudios in vitro con córnea de cabra	Se prepararon nanopartículas lipídicas sólidas de itraconazol utilizando ácido esteárico y ácido palmítico. Se concluyó que la permeación de itraconazol a partir de GC de ácido esteárico fue mayor que la de GC de ácido palmítico. La formulación mostró una mejor eficacia antimicrobiana.
10.	Nanopartículas poliméricas de goma gellan	Doxiciclina	Neovascularización corneal, erosiones epiteliales recurrentes y ulceraciones corneales estériles	Prueba de irritación ocular en conejos albinos machos de Nueva Zelanda	Las nanopartículas de doxiciclina mostraron una liberación sostenida del fármaco sin propiedades irritantes. Los estudios antibacterianos mostraron que la formulación inhibía el crecimiento bacteriano en concentraciones muy bajas que las del fármaco puro.
11.	Nanopartículas de quitosano	Ketorolaco trometamina	Inflamación ocular postoperatoria	Estudios de permeación ex vivo con córnea obtenida de bolas oculares porcinas	El estudio de liberación in vitro realizado sugirió que la formulación preparada es capaz de mantener la liberación del fármaco durante un período de 6 h en comparación con la solución de ketorolaco trometamina que libera el fármaco rápidamente durante un período de 3 h.

12.	Nanomicellas	Pimecrolimus	Queratoconjuntivitis sicca	Prueba in vivo en ratones Kunming (KM)	La formulación dio como resultado una mayor capacidad de encapsulación del fármaco con una carga de fármaco y una eficacia de encapsulación de $7,57\% \pm 0,10\%$ y $97,9\% \pm 1,26\%$, respectivamente. Se descubrió que el nanoportador protege los ojos de la toxicidad inducida por fármacos y la pérdida de visión. La formulación nanomicelar preparada inhibe la producción de citocinas y muestra un proceso de curación significativamente mayor en comparación con el otro grupo.
13.	Niosome	Gentamicina	Infecciones oculares	Ensayo de irritación ocular in vivo realizado en conejos albinos	La evaluación in vitro de los niosomas de gentamicina mostró que los niosomas hechos de Tween 60, colesterol y fosfato de diacetilo prolongaron la liberación del fármaco en comparación con la solución de gentamicina.
14.	Nanopartículas de PLGA	Etabonato de loteprednol	Inflamación ocular	Se evaluó el perfil de permeación transcorneal ex vivo de la formulación optimizada de nanopartículas de PLGA en córnea de cabra extirpada	La formulación preparada mostró una mejor penetración del fármaco a través de la córnea de cabra extirpada y se adhirió a la superficie ocular durante un período prolongado en comparación con la suspensión de fármaco puro.